



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Patentschrift**
⑩ **DE 195 19 593 C 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 L 15/44

②① Aktenzeichen: 195 19 593.0-45
②② Anmeldetag: 29. 5. 95
④③ Offenlegungstag: —
④⑤ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 29. 8. 96

DE 195 19 593 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ Patentinhaber:
Horstmann, Michael, Dr., 56564 Neuwied, DE

⑦② Erfinder:
Horstmann, Michael, Dr., 56564 Neuwied, DE;
Steinborn, Peter, 56567 Neuwied, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE 94 09 784 U1
EP 01 14 125 A2

⑤④ Transdermales Therapeutisches System mit druckfarbenfreier Identifikation und Verfahren zu seiner Herstellung

⑤⑦ Die Erfindung betrifft ein Transdermales Therapeutisches System zur Abgabe von Wirkstoffen über die Haut an den menschlichen Körper.
Die Rückschicht besteht in der Regel aus pharmazeutisch üblichen Materialien wie zum Beispiel Kunststoffollen, welche eine Kennzeichnung, zum Beispiel durch Bedruckung, benötigt. Die Problemstellung beruht auf toxikologischen, technologischen und arzneimittelrechtlichen Nachteilen einer Pigment- oder Lackbedruckung.
Die Codierung wird nicht durch Bedruckung, sondern durch dem Code entsprechende Beeinflussung der Oberflächenbeschaffenheit der Rückschicht erzeugt.
Herstellung von Transdermalen Therapeutischen Systemen.

DE 195 19 593 C 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Transdermales Therapeutisches System zur Abgabe von Wirkstoffen über die Haut an den menschlichen Körper.

Transdermale Therapeutische Systeme (TTS) sind in der arzneilichen Therapie einer Reihe von Erkrankungen bereits im Markt eingeführt und haben sich somit in der Praxis bewährt.

Darüber hinaus sind eine Reihe verschiedener möglicher Systemaufbauten aus der Literatur bekannt (siehe hierzu zum Beispiel Y.W. Chien in A.F. Kydonieus und B. Berner (Hrsg.) "Transdermal Delivery of Drugs", S. 81—100).

Unabhängig von dieser Verschiedenartigkeit der möglichen Ausführungsformen gibt es jedoch auch einige grundsätzliche Gemeinsamkeiten zwischen den zur Zeit bekannten Systemen:

1. Zum Schutz vor der unerwünschten Abgabe von Wirkstoff oder auch Hautfeuchtigkeit durch das Transdermale Therapeutische System nach außen, des weiteren auch zum Schutz vor dem Ankleben an Textilien wird eine im wesentlichen undurchlässige, nicht klebende Rückschicht (1) verwendet.
2. Da Transdermale Therapeutische Systeme auf der Haut haften sollen wird die der Haut zugewandte Schicht, zuweilen auch nur ein Teil der Kontur selbstklebend ausgerüstet.
3. Wegen dieser selbstklebenden Eigenschaften ist zur Lagerung vor Gebrauch eine wiederablösbare Schutzschicht (3), gegebenenfalls dehäisiv ausgerüstet aufgebracht.

Die Rückschicht besteht in der Regel aus pharmazeutisch üblichen Materialien wie Kunststoffolien, aber auch Papiere, Vliesstoffe oder Textilien kommen in Frage. Häufig werden wegen ihrer leichten Verarbeitbarkeit thermoplastische Kunststoffe verwendet, sei es als z. B. extrudierte oder gegossene, evtl. längs oder quer gereckte Folien, oder auch in der Form von Fasern beim Einsatz in vliesartigen oder textilen Anwendungen.

Als besonders geeignete Kunststoffe seien hier Polyethylenterephthalat (PETP) und andere Polyester, Polyethylen (HDPE oder LDPE), Polyvinylchlorid (PVC, optional weichgemacht), Ethylen-Vinylacetat-Copolymere (EVA), Polypropylen (PP) beispielhaft genannt. Zur Kombination von vorteilhaften Merkmalen sind auch Lamine im Einsatz (zum Beispiel solche aus EVA bzw. PE außenseitig und PETP). Auf diese Weise kann die Oberfläche (4) (PE oder EVA) mit hautähnlich-weichem "Griff" ausgestattet werden (EVA bzw. PE) und andererseits zum aktiven Teil des Transdermalen Therapeutischen Systems hin eine PETP-Schicht (5) als Diffusionsbarriere wirken.

Ähnlich wie bei herkömmlichen Arzneiformen ergibt sich von Seiten der vertreibenden Firmen, der Arzneimittelzulassungsbehörden oder ganz allgemein von Seiten der Verbraucherverbände der Wunsch oder sogar die obligatorische Verpflichtung, eine eindeutige Kennzeichnung der Systeme vorzunehmen. Auf diese Weise soll eine sichere Identifizierung des Produktes auch dann möglich sein, wenn Packungsbeilagen und sonstige Begleitinformationen nicht vorliegen. Form, Größe und Aussehen allein können dies allein nicht sicherstellen.

Es ist daher mittlerweile üblich geworden, solche Systeme auf der Außenseite der Rückschicht mit einer geeigneten Druckfarbe zu bedrucken. Diese Möglich-

keit, beschrieben in EP 0 114 125, erlaubt zwar die Identifizierung und macht farblich auffallende Gestaltungsweisen möglich.

Aus der Kunststofftechnologie ist fernerhin bekannt, daß thermoplastische Kunststoffe in der Hitze verformbar sind und diese Formänderung zur Einprägung von Mustern oder Informationen auf Gebrauchsartikeln, auch Kunststoffolienlaminaten nützlich ist (siehe z. B. US 4 359 442).

Zur Kennzeichnung von Artikeln, insbesondere auch der Verpackung von pharmazeutischen Artikeln, ist jedoch allenfalls Transferdruck üblich, bei welchem unter Hitzeeinwirkung mit einer beheizten Form ein pigmentiertes Folienlaminat kurzzeitig gegen den zu bedruckenden Gegenstand gepreßt wird. Auf diese Weise wird Farbpigment auf das Substrat gebracht.

Auch das "Prägen" ist grundsätzlich als Verfahren zur äußerlichen Kennzeichnung transdermalen therapeutischer Systeme bekannt (DE-Gbm 94 09 784).

Dieser Stand der Technik ist dennoch mit einer Reihe von Nachteilen behaftet:

- Nur toxikologisch einwandfreie Druckfarben kommen in Frage.
- Der Umgang mit lösungsmittelbehafteten Trägerflüssigkeiten für Pigmente und Lacke ist am Ort der Herstellung von Pharmaprodukten wegen der möglichen Kontamination mit Fremdstoffen nicht unproblematisch.
- Eine Reihe von Lacken haftet nur unzureichend auf dem Rückschichtmaterial; so daß nur bedruckungsgerechte Materialien in Frage kommen.
- Selbst bei gegebener Eignung ist zur Fixierung der Farbcodierung häufig eine UV-Nachhärtung erforderlich, welche neue Risiken, z. B. Induktion von Photoinstabilitäten für das Produkt mit sich bringt.
- Unter dem Einfluß von flüchtigen Wirkstoffen kann die Druckfarbe auf den Transdermalen Therapeutischen Systemen während der Lagerung nachträglich erweichen und dadurch der Aufdruck unleserlich werden.
- Die farblich hervortretende Codierung auf dem Transdermalen Therapeutischen System ist für den Konsumenten kosmetisch störend.
- Bei Anwendung von Prägnung ohne Anwendung von Druckfarben ist ohne weitere Vorsichtsmaßnahmen mit einer Schädigung des Transdermalen Therapeutischen Systems durch Druck oder Hitze zu rechnen.

Aufgabe dieser Erfindung ist daher ein Transdermales Therapeutisches System bestehend aus einer Rückschicht aus thermoplastischem Material bestehend aus einem Laminat aus einem außenseitig liegenden niedragschmelzenden Thermoplasten und einem zu Haut hin gewandten höher schmelzenden Thermoplasten, und einer auf dieser angebrachten dauerhaften identifizierenden Codierung, sowie einem aktiven, den Wirkstoff enthaltenden Teil, welches ohne Verwendung weiterer Zusatzstoffe eine sichere Kennzeichnung auf besagter Rückschicht aufweist.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß diese Codierung in einer lokal unterschiedlichen Oberflächenbeschaffenheit, Oberflächendicke oder Oberflächenrauigkeit der Rückschicht besteht und daß diese Codierung der Rückschicht durch Einwirkung von Druck, Hitze, Ultraschall oder Abrasion erzeugt wird.

Die Vorteilhaftigkeit des Erfindungsgegenstandes kann insbesondere bei Wirkstoffen oder auch anderen Zusatzstoffen beobachtet werden, die bei der vorgesehenen Lagertemperatur flüchtig sind und daher über den Dampfraum in die dem Stand der Technik entsprechenden Lackbestandteile einwandern könnten. 5

Solche Stoffe sind zum Beispiel Nicotin, Nitroglycerin, als Beispiele für pharmazeutische Wirkstoffe. Ethanol, Propandiol und andere niedermolekulare Alkohole, Menthol, Eucalyptol, Limonen und viele andere Terpene, niedermolekulare Fettsäuren wie z. B. Caprinsäure, Dimethylsulfoxid seien exemplarisch für typische Zusatzstoffe in transdermalen Therapeutischen Systemen genannt, die für die klassische Druckfarbentechnik einen Risikofaktor darstellen. 15

Überraschenderweise tritt nicht, wie vom Fachmann zu erwarten wäre, eine nachteilige Beeinflussung des Wirkstoffgehaltes durch die Temperatureinwirkung ein. Insbesondere bei Verwendung von modernen Druckwerken lassen sich bei kurzen Kontaktzeiten Beeinflussungen des Inhaltsstoffgehaltes praktisch ausschließen. 20

Die Erfindung ist in den Abbildungen Fig. 1 und Fig. 2 im einzelnen dargestellt. Anstelle der abgebildeten Diffusionsmatrix (2) können ohne Beeinträchtigung der erfinderischen Lösung auch andere für solche Arzneiformen typische Elemente und Elementgruppen (Reservoir, Diffusionsmembranen, etc.) treten. 25

Fig. 1 zeigt im Querschnitt ein Transdermales Therapeutisches System mit:

- 1 Rückschicht mit Aufdruck 30
- 2 Matrix
- 3 wiederablösbare Schutzfolie

Fig. 2 zeigt im Querschnitt ein Transdermales Therapeutisches System mit in bedruckbare thermoplastische Schicht (4) und Diffusions-(und Temperatur-)barriere aufgeteilter Rückschicht. 35

Es enthält die Elemente:

- 2 Matrix
- 3 wiederablösbare Schutzfolie
- 4 thermoplastischer Teil der Rückschicht mit Aufdruck 40
- 5 Diffusionsbarriere für den Wirkstoff (PETP)

Patentansprüche

1. Transdermales Therapeutisches System mit 45
Rückschicht aus thermoplastischem Material,
bestehend aus einem Laminat aus einem außenseitig liegenden niedrigschmelzenden Thermoplasten und einem zu Haut hin gewandten höher schmelzenden Thermoplasten, 50
und einer auf dieser Rückschicht angebrachten dauerhaften identifizierenden Codierung, bestehend in einer lokal unterschiedlichen Oberflächenbeschaffenheit, Oberflächendicke oder Oberflächenrauigkeit dieser Rückschicht, 55
sowie einem aktiven, den Wirkstoff enthaltenden Teil,
dadurch gekennzeichnet, daß diese Codierung der Rückschicht durch Einwirkung von Druck, Hitze, Ultraschall oder Abrasion erzeugt wird. 60
2. Herstellungsverfahren für Transdermale Therapeutische Systeme nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Codierung vor oder nach Fertigstellung der übrigen Herstellungsschritte am fertigen System erfolgt. 65

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

Fig. 1

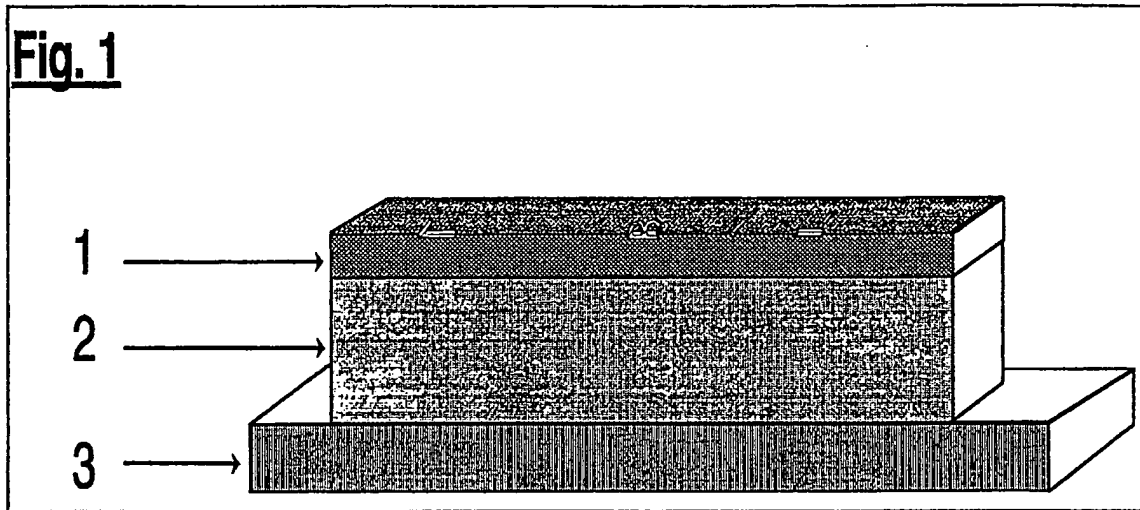


Fig. 2

